



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Management und Beurteilung des Ansprechens von Ipilimumab bei Patienten mit Melanom

Goldinger, S M ; Romano, E ; Michielin, O ; Dummer, R

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-75571>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Goldinger, S M; Romano, E; Michielin, O; Dummer, R (2012). Management und Beurteilung des Ansprechens von Ipilimumab bei Patienten mit Melanom. Swiss Medical Forum, 12(44):851-855.

Management und Beurteilung des Ansprechens von Ipilimumab bei Patienten mit Melanom

Simone M. Goldinger^a, Emanuela Romano^b, Olivier Michielin^b, Reinhard Dummer^a

^a Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

^b Centre du Cancer, Centre Hospitalier Universitaire Vadois Lausanne

Quintessenz

- Ipilimumab ist die erste Immuntherapie, die das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom verlängert.
- Ipilimumab kann unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit angemessener Lebenserwartung und gutem Allgemeinzustand verabreicht werden.
- Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ipilimumab sind immunvermittelt und müssen mit Immunsuppressiva wie Kortikosteroide behandelt werden.
- Um die immunvermittelten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu beherrschen, müssen sie früh als solche erkannt und behandelt werden.
- Kortikosteroide müssen langsam ausgeschlichen werden, um ein Wiederauftreten der immunvermittelten unerwünschten Wirkungen zu verhindern.
- Offene Fragen bestehen bezüglich der idealen Ipilimumab-Dosierung, der Behandlungsmodalität und des möglichen Nutzens einer Kombinationsbehandlung. Diese müssen im Rahmen kontrollierter klinischer Studien untersucht werden.


Einführung

Bis vor kurzem fehlten bedeutende Fortschritte bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, und die verfügbaren Therapien hatten keinen nachgewiesenen Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens [1]. Die Therapie mit dem immunmodulierenden Wirkstoff Ipilimumab war die erste, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom zeigte [2], was die Zulassung durch FDA, EMA und Swissmedic für diese Indikation nach sich zog.

Das Konzept der Immuntherapie bei Tumoren wird gestärkt durch aktuelle Daten, die eine überzeugende Wirksamkeit eines Anti-PD-1-Antikörpers (PD-1: Programmed Death 1) bei fortgeschrittenem Melanom und anderen malignen Erkrankungen zeigen [3]. Ipilimumab kann zum jetzigen Zeitpunkt bei vorbehandelten Melanompatienten erwogen werden, bei denen eine systemische Behandlung angezeigt ist [4]. Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Behandlung mit Ipilimumab mit spezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert [5, 6]. Dieser Artikel gibt einen Überblick über den Wirkmechanismus von Ipilimumab und die Ansprechkriterien, die von denjenigen solider Tumoren

abweichen. Weiter werden die verschiedenen mit Ipilimumab assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und ihr klinisches Management besprochen.

Wirkmechanismus von Ipilimumab

Aktiviert T-Zellen spielen bei der körpereigenen Abwehrreaktion gegen Tumore eine wichtige Rolle [7]. Tumore sind durch lokale und regionale immunsuppressive Mechanismen jedoch in der Lage, der Entdeckung und Zerstörung durch das Immunsystem zu entgehen [8, 9]. Eine optimale T-Zellaktivierung erfordert zwei Signale (Abb. 1 ) [7]. Die vollständige Aktivierung resultiert in einer Proliferation der T-Zellen und führt zur Freisetzung von Zytokinen, wodurch die Immunreaktion verstärkt wird. Kontrollrezeptormoleküle wie CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigene 4) und PD-1 sind Gegenspieler der Aktivierung und führen zu einer Downregulation der T-zellvermittelten Reaktion gegen Tumore (Abb. 1) [10]. Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an CTLA-4 bindet und diesen Rezeptor blockiert [2]. Anti-CTLA-4-Antikörper verstärken die T-Zellantwort sowohl *in vitro* als auch *in vivo* und aktivieren die Proliferation tumorspezifischer T-Zellen. Die CTLA-4-Blockade durch Ipilimumab führt zu einer immunvermittelten Tumorregression. Weitere Einzelheiten bezüglich der Wirksamkeit von Ipilimumab finden sich in Swiss Medical Forum 2012;12(33):639–40 oder in der Schweizer Fachinformation von Ipilimumab (Handelsname: Yervoy®).

Immunbedingte Ansprechkriterien

Gemäss RECIST-Kriterien für solide Tumoren werden eine frühe Zunahme der Tumorgrosse oder das Auftreten neuer Läsionen als «Progressive Disease» klassifiziert, was in klinischen Studien gleichbedeutend mit Therapieversagen ist [11]. Der Wirkmechanismus von Wirkstoffen wie Ipilimumab, welche die Immunreaktion verstärken, hat dazu geführt, dass neue radiologische Tumoransprechkriterien definiert wurden (immune-related Response Criteria: irRC) [12], da es unter Therapie mit solchen Substanzen vor der Regression initial zu einer Zunahme der Tumorgrosse kommen kann. Die anfängliche Grössenzunahme ist möglicherweise auf eine lokale Entzündungsreaktion in Folge der Rekrutierung aktivierter T-Zellen und auf eine T-Zellinfiltration des Tumors zurückzuführen [13]. Ein Ansprechen ist zudem auch möglich, wenn scheinbar neue Läsionen vorhanden sind.



Simone M. Goldinger

Dieser Beitrag wurde finanziell unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Schweiz. Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dieser Publikation.

Vollständige T-Zellaktivierung:

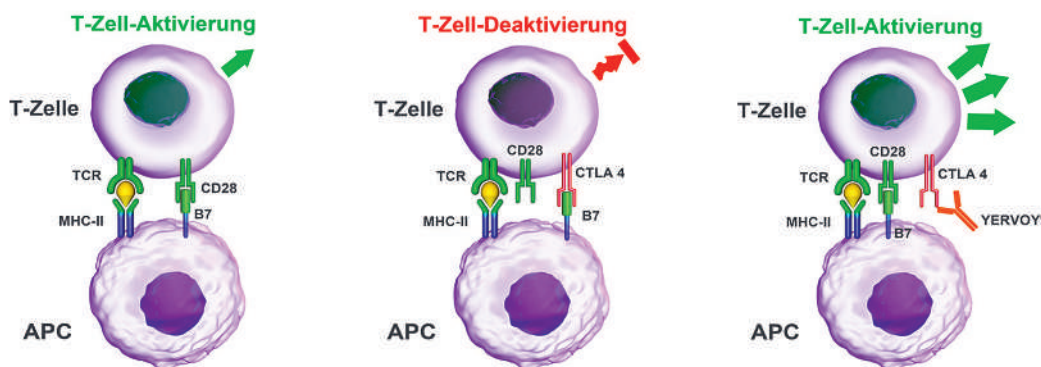
1. TCRs binden an TAAs, die von MHCs auf der Oberfläche von APCs präsentiert werden.
 2. Der kostimulatorische CD28-Rezeptor der T-Zelle bindet an B7 auf der APC.
- Damit ist die T-Zelle vollständig aktiviert.

Inhibierung der T-Zellaktivierung:

Als Antwort auf die T-Zellaktivierung wird CTLA-4 stärker exprimiert und bindet mit hoher Affinität an B7 auf APCs, was die Bindung von CD28 an B7 (2. Aktivierungssignal für T-Zellen) reduziert/vermindert. Folge sind eine abgeschwächte Immunantwort auf TAAs und Immuntoleranz.

Wirkort von Ipilimumab:

Ipilimumab bindet und blockiert CTLA-4, wodurch die T-Zellproliferation und folglich die körpereigene T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen Tumore verstärkt wird.

**Abbildung 1**

T-Zellaktivierung, T-Zellinaktivierung und Wirkmechanismus von Ipilimumab.

Abkürzungen:

TAAs: Tumor-assoziiertes Antigen; MCH: Major Histocompatibility Complex; APC: Antigen-präsentierende Zelle; TCR: T-Zellrezeptor.

Gemäss den irRC gibt es vier verschiedene Ansprechmuster unter Ipilimumab [12]:

- A) Rückgang der Baseline-Läsionen ohne Auftreten neuer Läsionen;
- B) Dauerhaft unveränderte Erkrankung (Stable Disease, bei einigen Patienten gefolgt von einem kontinuierlichen langsamen Rückgang der Tumorgesamtlast);
- C) Ansprechen nach initialer Zunahme der Tumorgesamtlast;
- D) Ansprechen bei vorhandenen neuen Läsionen.

Alle Ansprechmuster (klinisches Beispiel: Abb. 2) sind mit einem Überlebensvorteil assoziiert [12]. Die erste Bildgebung sollte nach 12 Wochen erfolgen (2–3 Wochen nach der letzten Infusion) mit Follow-up-Untersuchungen alle 12 Wochen. Eine Progressive Disease (immunbedingte «Progressive Disease») bei der ersten Bildgebung muss vier Wochen später nochmals geprüft werden, um ein Ansprechmuster vom Typ C zu identifizieren oder auszuschliessen [12].

Immunvermittelte unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Ipilimumab

Die Blockade von CTLA-4 führt zu charakteristischen, wohl bekannten Nebenwirkungen, die als immunvermittelte unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezeichnet werden (immune-related Adverse Effects: irAEs) [14, 15].

Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich deutlich von denjenigen zytotoxischer Medikamente und dürften die Folge davon sein, dass die Immuntoleranz gegen Autoantigene reduziert wird [14, 15]. Ihr Auftreten folgt einem spezifischen zeitlichen Muster (Abb. 3). Sie sind reversibel und bei früher Identifizierung und unter Berücksichtigung spezifischer Behandlungsrichtlinien beherrschbar (Abb. 4A–D) [15]. irAEs umfassen hauptsächlich Dermatitis, Kolitis/Diarrhoe, autoimmun bedingte Endokrinopathien wie Hypophysitis und Hepatitis [15]. Gelegentlich wurden auch Uveitis, Nephritis, Pneumonitis und entzündliche Myopathie beobachtet. Die häufigsten irAEs (alle Schweregrade) unter Ipilimumab betreffen die Haut, in abnehmender Reihenfolge gefolgt von gastrointestinalen, endokrinen und hepatischen irAEs.

Dermatologische irAEs

Unerwünschte Wirkungen an der Haut treten unter Ipilimumab (3 mg/kg Körpergewicht) bei etwa der Hälfte der Patienten auf und umfassen Hautausschlag, Pruritus und Vitiligo [5]. Mehrheitlich sind die irAEs leicht bis moderat ausgeprägt und erfordern keinen Unterbruch oder Absetzen der Anti-CTLA-4-Behandlung. Die unter Ipilimumab häufig beobachteten Hautausschläge (Abb. 5) können möglicherweise durch eine Ipilimumab-vermittelte Immunreaktion gegen Melanozyten erklärt werden. Beobachtungen aus einer Phase-II-Studie, in der Vitiligo bei 11% der mit Ipilimumab behandelten Patienten auftrat, stützen diese Hypothese [16].

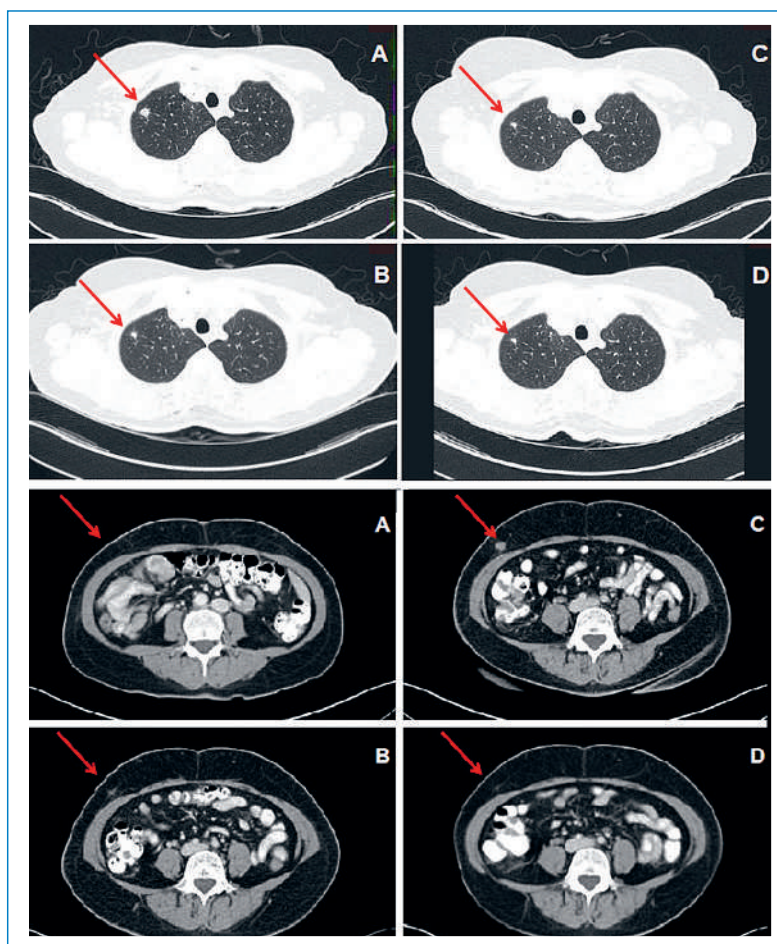


Abbildung 2

Klinisches Beispiel für immunbedingte Ansprechkriterien. CT von Thorax (obere Bildtafel) und Abdomen (untere Bildtafel) bei einer mit Ipilimumab behandelten Patientin mit metastasiertem Melanom. (A) CT vor der Behandlung; (B) CT nach der Behandlung mit langsamer Regression der pulmonalen Zielläsion und neuer Läsion in der Bauchwand, die Anlass zur Reinduktionsbehandlung gab (Pfeile); (C/D) CT vor und nach Reinduktionsbehandlung, das ein immunbedingtes Ansprechen vom Typ C trotz intermittierendem Auftreten einer neuen Läsion zeigt.

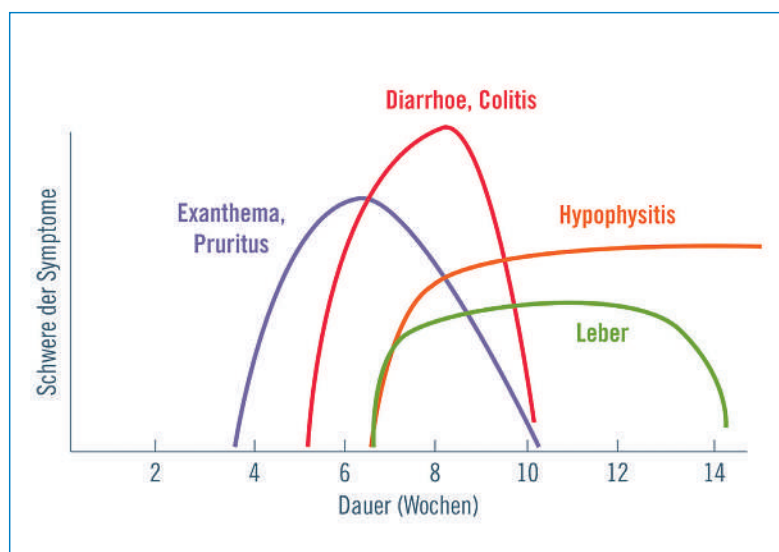


Abbildung 3

Zeitlicher Ablauf von Anti-CTLA-4-assoziierten, immunvermittelten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [6].

Hautausschlag und assoziierter Pruritus sprechen in der Regel gut auf eine Behandlung an. Die Behandlungsoptionen umfassen Antihistaminika zur Kontrolle des Juckreizes, Emollientien ± Polidocanol und topische Steroide. Klingen Hautausschlag und Pruritus trotz topischen Kortikosteroiden nach 1–2 Wochen nicht ab, sollte eine systemische Therapie begonnen werden (z.B. Prednison 1 mg/kg einmal täglich oder ein Kortikosteroid-Äquivalent) [17].

Bei schweren dermatologischen irAEs (Grad 3) muss die nächstvorgesehene Ipilimumab-Infusion ausgelassen werden [17]. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die dermatologischen irAEs bis zu Grad 1 oder vollständig abgeklungen sind.

Gastrointestinale irAEs

Gastrointestinale irAEs werden bei rund einem Drittel der Patienten unter Ipilimumab-Monotherapie beobachtet [5]. Dabei sind auch schwere Verläufe möglich, sofern sie nicht zeitnah als gastrointestinale irAEs erkannt und adäquat behandelt werden. Andere Ursachen wie gastrointestinale Infektionen oder entzündliche Darm Erkrankungen sollten ausgeschlossen werden. Eine Endoskopie zum Ausschluss einer Kolitis ist angezeigt. Eine bestehende Kolitis verändert den Behandlungsansatz nicht, ist aber ein Risikofaktor für eine Perforation.

Bei Patienten mit nur sehr leichter Diarrhoe kann die Behandlung symptomatisch geführt werden und schliesst Loperamid und Elektrolytsubstitution ein. Meistens ist aber perorales Prednison 1 mg/kg Körpergewicht täglich die Therapie der Wahl. Alternativ kann ein Behandlungsversuch mit lokal aktivem Budesonid (9 mg täglich per os) unternommen werden. Bei Patienten mit schwerer Diarrhoe (>7 Stuhlgänge/Tag) sind hohe Steroiddosen zwingend. Dafür kommen beispielsweise Methylprednisolon 2 mg/kg Körpergewicht einmal täglich oder Dexamethason in äquivalenter Dosierung (0,33 mg/kg Körpergewicht) in Betracht. In der Regel kommt es innerhalb von 1–2 Wochen zu einer ausgeprägten Besserung der Beschwerden.

Um einen Rückfall zu verhindern, muss die Kortikosteroidbehandlung über mindestens vier Wochen langsam ausgeschlichen werden. In seltenen Fällen spricht die hoch dosierte Kortikosteroidbehandlung nicht an. Hier empfiehlt sich der Therapieversuch mit Infliximab ähnlich dem Vorgehen bei entzündlicher Darmerkrankung [18]. Weitere Einzelheiten zum Management gastrointestinaler irAEs, die mit Ipilimumab assoziiert sind, finden sich in Abbildung 4A.

Hepatische irAEs

Hepatische irAEs wurden bei Patienten unter Ipilimumab-Monotherapie beobachtet [5], wobei die hepatischen irAEs seltener als gastrointestinale irAEs auftreten. Hepatische irAEs können sich durch erhöhte Transaminasewerte zeigen, was die Bedeutung regelmässiger Labortests unterstreicht. Eine andere Manifestationsform ist die immunvermittelte Hepatitis. Lebermetastasen und andere Ursachen für eine Leberschädigung wie virale Hepatiden oder toxische Arzneimittelreaktionen sollten ausgeschlossen werden.



Abbildung 5
Makulopapulöser Hautausschlag unter Behandlung mit Ipilimumab.

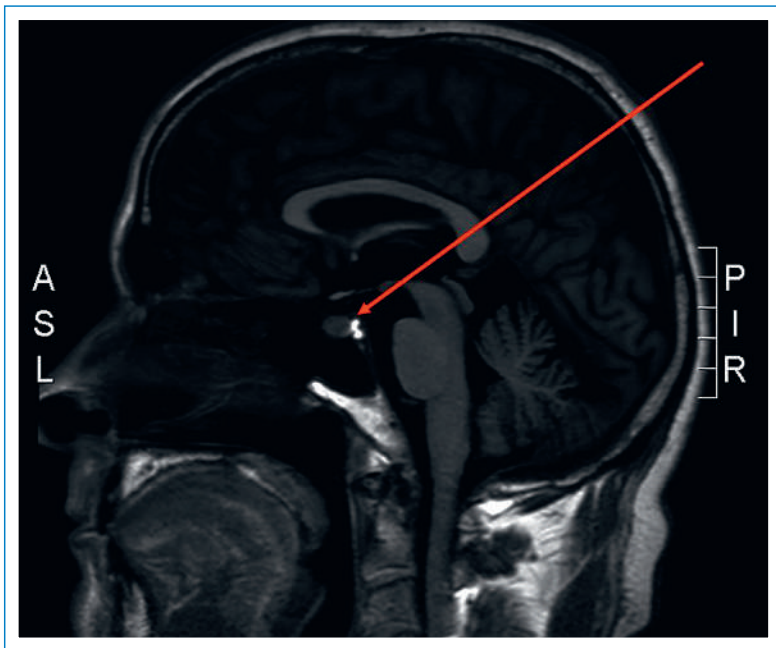


Abbildung 6
Hypophysitis unter Behandlung mit Ipilimumab, Schädel-CT mit Vergrößerung der Hypophyse als Zeichen der Entzündung.

Der Algorithmus zum Management der entzündlichen Lebertoxizität (Abb. 4B) enthält Informationen zu weiteren Autoantikörpertests (antimitochondriale Antikörper [AMA], Leber-Pankreas-spezifisches Antigen [LP], Leber-Nieren-Mikrosomen [LKM1]), Dosierungsmodalitäten und Empfehlungen zum Einsatz von hoch dosierten Kortikosteroiden wie Methylprednisolon 2 mg/kg Körpergewicht ein- bis zweimal täglich. Wenn die Störung andauert, kann auch eine Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil (1 g i.v. oder 1,5 g oral zweimal täglich) erwogen werden.

Endokrine irAEs

Immunvermittelte Endokrinopathien wie Hypophysitis können bei Patienten unter Ipilimumab-Monotherapie

auftreten (Abb. 6) [5]. Die klinischen Zeichen sind unspezifisch und umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Sehstörungen und Schwächegefühl. Typischerweise treten die Symptome nach einer medianen Zeit von elf Wochen auf, also vor der vierten Dosis [19]. Wichtigste Differentialdiagnose sind neu aufgetretene zerebrale Metastasen. Bildgebende Verfahren sind von grösster Bedeutung, da sie eine präzise Beurteilung der Hypophysenregion ermöglichen. Idealerweise sollte eine für diese spezielle Fragestellung gezielte MRT des Gehirns gemacht werden. Ein Vergleich mit einer früheren MRT kann die radiologische Beurteilung erleichtern. Vor dem Behandlungsbeginn sollten Laboruntersuchungen hinsichtlich des endokrinen Status durchgeführt werden (Serumcortisol, ACTH, fT3, fT4, TSH, Prolaktin, Testosteron oder FSH und LH), die der Verlaufskontrolle dienen.

Therapie der Wahl ist die hoch dosierte Steroidtherapie, zum Beispiel mit Dexamethason 4–16 mg täglich. Eine Besserung der Symptomatik und eine in der MRT sichtbare Abnahme der Hypophysenschwellung können normalerweise bereits nach wenigen Tagen beobachtet werden [20].

Aufgrund der Komplexität von endokrinen Störungen ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Endokrinologen während der diagnostischen Abklärung und im Therapieverlauf empfehlenswert. Die Hypophysenfunktion kann im Anschluss an eine hoch dosierte Kortikosteroidtherapie längere Zeit gestört sein, und Hydrocortison muss möglicherweise langfristig substituiert werden. In Abbildung 4C finden sich die Einzelheiten zum Management von endokrinen irAEs, die mit Ipilimumab assoziiert sind.

Seltene irAEs

Andere seltene irAEs von Ipilimumab umfassen ophthalmologische Störungen (z.B. Uveitis) und neurologische irAEs (z.B. Guillain-Barré-Syndrom, sensorische oder motorische Neuropathie, Symptome ähnlich einer Myasthenia gravis) [17, 21–23]. Bei ophthalmologischen Symptomen muss eine spezifische Behandlung erwogen werden. Wenn neurologische Symptome länger als vier Tage dauern, sollten die Patienten gemäss dem Algorithmus in Abbildung 4D betreut werden.

Es gibt Berichte von weiteren seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die noch näher untersucht und analysiert werden müssen.

Verdankung

Die Autoren danken Dr. med. Thomas Handschin für die redaktionelle Unterstützung.

Korrespondenz:

Dr. med. Simone M. Goldinger
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich
[simone.goldinger\[at\]usz.ch](mailto:simone.goldinger[at]usz.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.